

44 11
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1929

THÈSE

N° 17

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DAVID DAVIDOVICI

Né à Bacau (Roumanie), le 4 Juillet 1899

Travail du Service du Dr LESNÉ (Hôpital Trousseau)

Contribution à l'Etude de la Vaccination antidiphtérique

ET A LA

Durée de l'Immunité conférée par l'Anatoxine

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1929

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DAVID DAVIDOVICI

Né à Bacau (Roumanie), le 4 Juillet 1899

Travail du Service du Dr LESNÉ (Hôpital Trousseau)

Contribution à l'Étude de la Vaccination antidiphtérique

ET A LA

Durée de l'Immunité conférée par l'Anatoxine

Président : M. LEREBoullet, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1929

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que ses opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*Bien faible témoignage de profonde
reconnaissance et d'ardent amour
filial.*

A MES FRÈRES ET SOEURS

*Je redis toute ma constante et frater-
nelle tendresse.*

A MON ONCLE G. BERNARD

*Qui s'intéressa à nous pendant le
temps de nos études, affectueuse
gratitude.*

A TOUTE MA FAMILLE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MADEMOISELLE GIRAUDEAU

Souvenir.

A M. LE DOCTEUR LESNÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL TROUSSEAU

*Qui nous a accueilli avec tant de bien-
veillance dans son service et nous a
suggéré le sujet de notre thèse, nous
exprimons toute notre reconnais-
sance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PIERRE LEREBoullet

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE
DE LA PREMIÈRE ENFANCE

MÉDECIN DE L'HOSPICE DES ENFANTS ASSISTÉS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse, respectueux hommages de
reconnaissance.*

A GILBERT-DREYFUS

INTERNE DES HOPITAUX

*Dont l'aide, donnée avec tant de bon-
ne grâce, nous fut si précieuse, pour
la construction de ce travail, sincè-
res remerciements.*

Avant-Propos

La diphtérie qui, à l'heure actuelle, est peut-être la mieux connue des maladies, cliniquement et biologiquement, pourrait se diviser au point de vue thérapeutique, en trois grandes périodes :

- 1°) La période d'avant la sérothérapie ;
- 2°) La période de la sérothérapie ;
- 3°) La période de l'anatoxine.

Si, dans la première période, le médecin restait pratiquement désarmé en face de cette implacable faucheuse d'enfants qu'était alors la diphtérie, à la période suivante on croyait tenir avec la sérothérapie son remède définitif. Il s'est avéré par la suite malheureusement insuffisant. La morbidité, et, hélas ! la mortalité continuaient leurs ravages.

Il se peut que nous ayons, nous, le bonheur d'assister au coup de grâce donné à cette meurtrière maladie par *l'Anatoxine de Ramon*.

« Désormais, la diphtérie n'est pas seulement une maladie curable ; il devient aujourd'hui possible de la prévenir. Ces paroles ne sont pas seulement lourdes de promesses, elles sont riches de réa-

lités autant que d'espoirs et, en définitive, nous pensons qu'elles reculent les frontières de la maladie et de la mort (Zoeller).

La statistique rapportée au cours de notre modeste travail, lequel nous a été confié par notre maître, le Docteur Lesné, et que nous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre gratitude et nos remerciements, vient à l'appui de ces paroles de légitime confiance et de ferme espérance, que nous partageons, convaincu que les faits les confirmeront. Alors, le « cauchemar des mères » aura vécu et ne sera plus qu'un mauvais souvenir pour les générations futures.

CHAPITRE I

Historique

1) L'on peut dire que jusqu'en 1894, date à laquelle Roux, Martin et Chaillou annonçaient au Congrès de Budapest la merveilleuse découverte du sérum antidiphtrique, la médecine était, à peu de chose près, impuissante devant ce terrible fléau des jeunes vies, à diminuer la morbidité et surtout la mortalité diphtérique, car le traitement était nul, la prophylaxie inexistante.

Cette toxi-infection, qui semble aussi vieille que l'humanité et qui, sous les noms les plus divers, a amené la mort de tant d'enfants, avait acquis avec Bretonneau et Trousseau son individualité clinique et étiologique.

On savait désormais que la « diphtérie » de Bretonneau appelée par Trousseau diphtérie, et croup n'étaient que deux modalités d'une même maladie : mais, vis-à-vis de la laryngite, comme de l'angine,

on ne possédait comme moyens de lutte que des procédés purement symptomatiques, parfois illogiques et inefficaces : topiques irritants divers, acides, cautérisations au fer rouge, saignées, purgations ou vomitifs, diète, la trachéotomie enfin (1).

Cadet de Gassicourt, qui s'occupa de la diphtérie, écrivait en 1887 : « Nous nous trouvons, devant la diphtérie, dans la situation où se trouvaient nos pères devant la variole. Ils connaissaient merveilleusement cette terrible maladie, ils en avaient étudié tous les caractères, toutes les modalités, toutes les formes, toutes les variétés ; ils en avaient tracé des descriptions admirables qui, maintenant encore, nous servent de modèles et dont la précision ne sera jamais dépassée, mais ils n'en restaient pas moins impuissants devant elle, sans pouvoir arrêter, ni même limiter ses ravages. Et puis, un jour, Jenner est venu, qui a découvert la vaccine. Peut-être serons-nous, peut-être nos descendants seront-ils, témoins d'une découverte analogue ».

Son vœu ardent ne tarda pas à être exaucé. En effet, alors que Loeffler, en 1884, avait découvert le bacille diphtérique, Roux et Yersin mettent en évidence la toxine spécifique et démontrent son action expérimentale. Behring et Kitasato découvrent les propriétés curatives du sérum des animaux vaccinés

(1) A propos de l'histoire de la diphtérie on consultera avec fruit le récent ouvrage si complet de tous points de vue de MM. Lereboullet et Boulanger Pilet : *Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.* — Baillière, 1928.

contre la diphtérie et la possibilité de l'application de ce traitement à l'homme.

Roux, Martin et Chaillon en 1894, sept ans seulement après la lettre de Gassicourt, annoncent la préparation d'un sérum antitoxique chez le cheval susceptible de protéger efficacement les enfants contre la diphtérie même déclarée.

II) Dès lors, la diphtérie entre dans la deuxième période : la période de la sérothérapie, et son pronostic se trouve modifié du tout au tout. La mortalité dans les grands centres tombe de neuf dixièmes. Dans les services hospitaliers, grâce à l'influence curatrice du sérum, la mortalité de la diphtérie passe de 50 % à 10 %. Les décès dus à la diphtérie déclarée sont tombés en Europe, d'après Schreiber, de 56 % à 15 %. D'après une statistique de la ville de Paris, il mourait de la diphtérie, vers 1890, 1.660 personnes ; 300 seulement et moins encore, après la sérothérapie.

Avoir abaissé si rapidement et dans de telles proportions la mortalité, c'est sans conteste le résultat le plus frappant et le plus beau à apporter à l'actif de la sérothérapie, mais il fallait pouvoir atteindre aussi la morbidité qui, malheureusement, restait encore trop élevée.

La diphtérie continue à ravager tous les pays du monde. Aux Etats-Unis notamment, sur une mortalité globale de 1.100.921 (14 sur 100.000), la diphtérie occasionne 10.367 décès, soit 1 %. Et malgré

tous les moyens de prophylaxie mis en œuvre, Byard estime le total des cas de diphtérie aux Etats-Unis en 1916 à 250.000 avec 19.000 décès, dépassant de beaucoup la coqueluche, la rougeole et la scarlatine. A New-York, en 1918, sur 11.455 cas de diphtérie, 1.245 morts, soit du 10 %.

Les statistiques officielles donnent pour Paris des chiffres de morbidité diphtérique variant entre 2.500 et 3.500 pour la période de 1919 à 1924. Pour la mortalité : 200 à 275 décès par an entre 1907-1927 (9 pour 100.000). Pour la France entière, la mortalité due à la diphtérie entre 1911-1921 oscille aux environs de 2.800. Depuis 1921, ce chiffre a baissé.

Dans tout le Canada, pour les années 1920-1924, le nombre total des décès parmi les enfants de 2 à 14 ans s'est élevé à 20.892 et 3.214 d'entre eux, soit 15,3 %, ont été causés par la diphtérie (G. Fitz-Gerald).

Gorter et A. ten Bokkel-Huining de Leyde donnent une statistique pour la Hollande concernant les décès par la diphtérie durant la période 1910 à 1926.

De 481 décès en 1910, à 418 en 1926 et regrettent que l'application du sérum de Roux n'ait pas eu plus d'influence sur la mortalité, comme ils l'espéraient.

Les raisons en sont multiples :

a) Le retard qu'apportent les familles à faire appel au médecin.

b) Certains médecins emploient le sérum à des doses bien trop faibles en se guidant encore sur les explications périmées qui se trouvent sur la notice entourant chaque flacon : 10 ou 20 cc. suffisent ; ou craignent, d'autre part, les accidents sériques.

c) Le prix encore assez élevé du sérum est un empêchement pour beaucoup de familles de laisser le médecin en injecter la quantité suffisante.

★ ★

En matière de sérothérapie antidiphtérique si l'on désire arriver à un résultat convenable il faut se baser sur trois principes :

1) La sérothérapie doit être hâtive, aussi précoce que possible, car la mortalité augmente parallèlement au retard de l'infection de sérum et la neutralisation des toxines en circulation est déjà bien plus difficile, sinon impossible. Comme le disent Martin et Darré, « retarder de 24 heures l'injection de sérum, c'est exposer le malade à la mort ou tout au moins à des complications viscérales qu'il y a le plus grand intérêt à éviter ».

2) Il faut faire des doses suffisantes, supérieures même aux nécessaires ; massives dans les cas graves, car la masse agit indépendamment de sa valeur antitoxique. Pécher plutôt par excès, que par défaut. Il ne faut surtout pas proportionner la dose du sérum à injecter à l'âge de l'enfant, mais bien plu-

tôt selon la date du commencement du traitement et aux symptômes locaux et généraux. La sérothérapie doit rester forte pour lutter efficacement contre la toxine déversée dans l'organisme. Il ne faut pas être hanté par la crainte des accidents sériques ; la sérophobie est infiniment plus à redouter que les accidents eux-mêmes, dont l'importance ne saurait être mise en balance avec la gravité d'une diphtérie qu'on laisserait évoluer spontanément.

3) Répéter les injections tant que durent les manifestations cliniques de la diphtérie, pour prolonger le plus possible l'immunité conférée par le sérum. Comme l'enseigne notre maître le D^r Lesné, il faut même continuer le traitement 8 à 10 jours après que la gorge est propre et ne pas se baser sur la chute de la fausse membrane pour arrêter le traitement. Frapper, suivant la saisissante et laconique formule du Professeur Lereboullet, « vite, fort, et longtemps », est le seul moyen de réduire la mortalité par diphtérie déclarée.

De ces principes, il faut se pénétrer d'autant plus que, d'après Morhardt, seule la diphtérie, parmi toutes les maladies infectieuses, augmente de gravité dans tous les pays du monde aussi bien en France qu'en Allemagne et qu'aux Etats-Unis. A Chicago, le nombre des cas de diphtérie a augmenté de 50 % dans les premiers mois de 1927, par rapport à ceux de 1926. La mortalité a presque doublé : 12.8 % au lieu de 7.4 % en 1926 et 8 % en 1925.

Ces mêmes faits ont été observés pendant la même période en Allemagne.

Le sérum a une action antitoxique et une action immunisante. Mais la durée moyenne de l'immunité passive conférée par l'injection du sérum antidiphthérique est comprise entre 23 et 32 jours (Langeron). Les albumines hétérogènes du sérum injecté sont, en peu de temps, éliminées par l'organisme. La réinjection sérique n'apporte qu'une protection encore plus brève. On ne peut donc compter sur le sérum pour une large prophylaxie de la diphthérie. Les indications restent limitées. Son usage est surtout indiqué lorsqu'il s'agit de parer à un danger immédiat, c'est-à-dire de mettre un groupe de sujets à l'abri de la contagion qui les menace d'une façon imminente : le sérum apporte alors aux personnes à qui on l'injecte une immunité presque instantanée, mais éphémère.

On a réalisé un progrès réel en pratiquant la séro-prévention des frères, sœurs et voisins de diphthériques, préconisé par Netter. Capable d'arrêter l'extension d'une épidémie elle ne saurait empêcher le mal de renaître et de se propager.

Pour éviter les accidents sériques dus aux protéines hétérologues, accidents sériques qui en ces dernières années, d'après le Dr Lesné, atteignaient jusqu'à 70 % des cas, on prépare actuellement à l'Institut Pasteur un sérum partiellement désalbuminé, tout en conservant le principe actif — le sérum antidiphthérique purifié ou désalbuminé.

La valeur de ce sérum est calculé en unités antitoxiques et possède, sous un volume réduit, un pouvoir antitoxique bien plus important [un cm^3 de sérum ordinaire contient 250 unités, tandis que 1 cm^3 de sérum purifié en contient 500 unités].

C'est un sérum concentré, donc théoriquement deux fois plus actif que le sérum ordinaire et avec lequel on obtient bien moins fréquemment des accidents sériques et moins intenses.

On a grand avantage à l'employer lorsqu'on a affaire à des sujets sensibilisés, adultes par exemple ou asthmatiques urticariens, migraineux, hypothyroïdiens, etc., l'indication est alors absolue (Lesné).

Actuellement, pour la prévention de la diphtérie on doit toujours avoir recours au sérum antidiphtérique purifié. L'Institut Pasteur le délivre en ampoules de 1.000 unités antitoxiques (2-3 cm^3) réservés à la sérothérapie préventive et en ampoules de 5.000 unités (10 cm^3) pour la sérothérapie curative. Chez l'enfant, 5 cc. et 10 cc. chez l'adulte constituent le plus souvent la dose appropriée à une sérothérapie préventive.

La séro-prophylaxie est l'indication majeure du sérum purifié. Mais c'est une prophylaxie insuffisante qui ne saurait, à elle seule, faire disparaître la diphtérie qui reste encore fréquente et grave puisque le D^r Lesné relève, dans son service de l'hôpital Trousseau du 1^{er} juillet 1924 au 31 janvier 1927, une mortalité globale de 94 décès pour 868 entrées au

pavillon de diphtérie, soit 10.82 p. 100. Même en retranchant les morts dues à une infection surajoutée, il constate 57 décès, soit 6.56 %. Sur 70 enfants atteints de croup on relève 32 décès, soit 45.71 %. Sur 61 angines malignes, 42 décès, soit 68.85 %.

La morbidité n'a pas sensiblement fléchi et la mortalité reste trop élevée. Néanmoins, le sérum reste, dans la lutte contre la diphtérie, une arme de haute valeur, à la condition de savoir s'en servir, et dont il ne dépend que de nous qu'elle donne son plein rendement.

★
★

III) D'autres savants nourrissaient la noble ambition, de rayer complètement de la nosographie la maladie de Bretonneau en tâchant d'établir artificiellement un état réfractaire qui puisse mettre un sujet définitivement à l'abri des atteintes du bacille de Loeffler.

On était, en effet, depuis longtemps à la recherche d'un vaccin pouvant prémunir contre la diphtérie ; c'est-à-dire créer une immunité active par injection d'un produit susceptible d'exercer une action antigénique, d'amener la formation d'anticorps capables de s'opposer efficacement à l'intoxication diphtérique lorsqu'elle envahit l'économie.

Mais deux facteurs ont retardé les chercheurs : d'abord dans les premiers temps de la sérothérapie ses résultats indiscutables et qu'on croyait pouvoir

appliquer avec le même succès à la prophylaxie ; en second lieu, la crainte de provoquer chez l'homme des accidents graves en lui inoculant le bacille diphthérique ou ses toxines.

- Fraenkel, en 1870, plus tard de Potter ont pu pratiquer avec succès chez les animaux l'immunisation par la *toxine pure, chauffée* à 65-70 %. L'application n'eut pas lieu chez l'homme en raison des risques de nécrose.

Roux et Martin essayèrent d'atténuer la toxicité par l'addition de la solution de Lugol ; Behring, d'iodetrichloruré ; Anderson, de formol. Mais en même temps que la toxicité on atténuait le pouvoir immunisant de la toxine. C'est également à la toxine qu'eurent recours en 1902 Dzerjgowski, soit en imbibant des petits tampons qu'il introduisait dans les narines, soit en inoculant plusieurs fois sous la peau des petites doses de *toxine diluée* pour provoquer chez l'homme l'augmentation du pouvoir antitoxique du sang. Blumenau, en 1911, confirma ces résultats. Boldireff, Opitz, Bieber et Bauer cherchèrent dans la même voie.

Plus tard, en 1912, Petruschky employa les *bacilles tués* par la chaleur, puis incorporés à une pommade pour désinfecter les porteurs de germes. Wood, Frazer en 1920 tentent d'inoculer sous la peau des *bacilles simplement tués* par la chaleur ou détoxiqués par un procédé spécial. Böhme et Riebold ont pu obtenir une production d'anticorps par

injections de *bacilles diphtériques vivants*, mais de souche peu virulente.

Mais l'emploi de bacilles, procédé délicat et dangereux, fait abandonner toutes ces méthodes, d'autant plus que la diphtérie n'étant pas une septicémie, mais une toxémie, on ne pouvait réaliser cette vaccination à l'aide des corps microbiens, comme dans d'autres maladies infectieuses, mais seulement à l'aide d'un vaccin antitoxique.

Ce n'est qu'avec les travaux de Behring que commence l'étude méthodique de l'immunisation humaine. Il eut l'idée d'utiliser chez l'homme un *mélange de toxine-antitoxine*, contenant un léger excès de toxine, une « pointe de toxine », suivant l'expression de de Lavergne. Ce procédé était utilisé depuis de longue date chez l'animal. En 1892, Behring et Wernicke avaient constaté que le bouillon de culture diphtérique additionné d'antitoxine n'empêchait pas, chez l'animal inoculé, la formation d'antitoxine. Babes, en 1895, recommandait d'immuniser les chevaux au moyen d'un mélange toxine-antitoxine qu'il trouvait supérieur à la toxine iodée alors employée.

Théobald Smith, en 1903, et Park, en 1905, montrèrent qu'on pouvait réduire la toxicité du produit injecté aux chevaux producteurs de sérum et sans diminuer l'effet immunisateur, par l'addition d'antitoxine à la toxine.

Behring, au Congrès international de Médecine de Wiesbaden, en 1903, annonce la découverte de

son vaccin antidiphthérique dont il garde le secret de la préparation et ne publie pas complètement la technique qui fut reconnue fastidieuse et compliquée. Le système de Behring ne se diffuse point, et pour cause. Il fallait d'abord un bon nombre *d'injections probatoires* ; ensuite, une *sensibilisante* et enfin une *immunisante*. La production d'antitoxine était contrôlée par la technique très compliquée de Röhmer. La vaccination était pratiquée sans s'occuper de l'existence possible d'antitoxine dans le sang, antérieurement à la vaccination. L'absence de cette discrimination enleva beaucoup de la valeur des résultats obtenus et en donna l'explication dans une certaine mesure. En outre, impossibilité d'établir la posologie du vaccin. Les réactions locales et même générales étaient assez vives, surtout chez les enfants au-dessus de 2 ans. L'immunité était lente à s'établir et incomplète ; le mélange instable pouvant en quelques mois devenir franchement toxique, car ce n'était pas un corps nouveau, « unique, chimiquement formé comme les cristalloïdes, mais bien un mélange de deux colloïdes différents, l'antitoxine et la toxine, simplement unies, l'une enrobant l'autre, pouvant se désunir et se libérer l'une et l'autre, dans des conditions encore indéterminées, sous l'influence de facteurs encore inconnus » (Van Boeckel).

C'était un reproche à adresser à tous les *mélanges sous-neutralisés* comme celui de Behring, où la toxine maintenue inoffensive par l'antitoxine y

conservait son individualité. Comparable à une épée dans un fourreau, lequel détruit, la lame redevient menaçante (Joannon).

En 1914, deux auteurs américains, Park et Zingher, proposent un autre vaccin, un mélange toxine-antitoxine, de préparation assez délicate.

Ce mélange, un peu plus faible que celui de Behring, mais où il reste encore un excès de toxine libre, est gardé à la glacière pour le maintenir aussi stable que possible et avant de l'utiliser pour la vaccination humaine, il est essayé sur des cobayes. Mais, Park et Zingher tiennent compte, eux, de l'antitoxine d'origine spontanée qui peut exister dans le sang avant toute vaccination qu'ils font précéder d'une réaction de Schick, d'où division des sujets en deux grandes catégories : les *réfractaires*, dont l'immunité est notable, forte même, et les *réceptifs* à immunité faible ou inexistante. Ces derniers seuls sont soumis à la vaccination qui consiste en 3 injections sous-cutanées de 1 cc. chacune, pratiquées à une semaine d'intervalle.

Les réactions générales sont rares et consistent dans une élévation de température. Par contre, les réactions locales sont assez fréquentes, quelquefois intenses et douloureuses, et de préférence chez les adolescents et les adultes. Les nourrissons supportent particulièrement bien le vaccin, mais Zingher trouve inutile de vacciner ceux de moins de 6 mois habituellement réfractaires à l'immunisation pour des raisons diverses : héritage d'immunité mater-

nelle, état particulier de non-réceptivité (Lesné et Dreyfus-Sée). Ils sont, en outre, de très mauvais producteurs d'antitoxine et exceptionnellement atteints par la diphtérie. Marx a démontré que chez le nouveau-né l'antitoxine existe en quantité importante, diminue chez l'enfant pour réaugmenter à partir de 14-15 ans.

Si, pour les nourrissons, la sérothérapie reste le seul mode de prophylaxie spécifique, on sait qu'il est possible de les immuniser quand même à la faveur d'associations difficiles à manier ; en renforçant l'action vaccinante de l'anatoxine par des injections simultanées d'un produit tel que : lait, tapiamyl, atoxyl ; un vaccin microbien (propidon ou T. A. B.) soit une autre anatoxine (antitétanique).

L'âge propice pour la vaccination, d'après Park, Zingher et Röhmer, est de 6 mois à 6 ans, avec une optima à 3-4 ans et sans épreuve de Schick préalable puisque les résultats jusqu'à cet âge sont positifs dans 75 % des cas. Passé cet âge, on ne vaccine plus que les sujets à Schick positif. Un deuxième Schick de contrôle est effectué après la vaccination.

Résultats : 4 à 6 mois en moyenne sont nécessaires pour que l'immunité s'établisse ; environ 90 % de sujets soumis à la vaccination sont immunisés ; certains le sont restés depuis plus de 10 ans. Mais on a noté des accidents sérieux et même graves qui soulignent, dans une certaine mesure, les dangers que présente cette méthode : à Boston,

42 cas de réactions graves rappelant l'intoxication diphtérique ; au Texas, 5 cas de mort ; 12 en Australie ; autant au Massachusetts ; 1 en Belgique ; à Vienne, 6. Mais le principal inconvénient de ce mélange T. A., c'est la lenteur de l'immunisation qui n'est obtenue qu'au bout de 6 mois et plus ; donc, impossibilité de l'utiliser en période d'épidémie. Un autre, c'est la présence de ces mélanges de protéines sériques d'origine équine. Vu la minime quantité, si la crainte d'accidents sériques n'est pas à redouter, elles peuvent par contre « sensibiliser » les sujets vaccinés et les exposer à des accidents lors d'injections ultérieures de sérum, car ce sont les plus petites quantités de protéines qui sensibilisent le mieux. On a d'ailleurs remarqué une augmentation des accidents sériques dans les pays où les mélanges T. A. sont employés.

Comme nous le verrons plus loin, ce reproche ne peut s'adresser à l'anatoxine, exempte de matières protéiques d'origine sérique, donc incapable de sensibiliser l'organisme humain vis-à-vis du sérum injecté plus tard.

Redoutant la toxicité, la pointe de toxine agressive des mélanges sous-neutralisés de Behring, de Park et Zingher, de Bachmau et Barrera, de Buenos-Aires ; de Rohmer et Lévy en France ; J. Blum et Bieber ont préconisé des *mélanges juxta-neutralisés*, c'est-à-dire strictement neutres, dans lesquels par conséquent les quantités de toxine et d'antitoxine sont rigoureusement égales.

Ou des *mélanges, légèrement surneutralisés* (Lœwenstein et Busson ; Renault et Lévy). Ces mélanges atoxiques qui se conservent mieux, mais ont le défaut de produire l'immunité encore bien plus lentement que les vaccins sous-neutralisés n'ont pas donné lieu à des essais de vaccination humaine sur une grande échelle. En France en 1922, J. Renault et P. P. Lévy ont essayé la vaccination avec un mélange *fortement surneutralisé*, donc exempt du danger que présentaient les mélanges hyponeutralisés, à condition toutefois que ce mélange soit utilisé aussitôt sa préparation, car il présentait l'inconvénient commun à tous les mélanges hyperneutralisés : l'instabilité. L'antitoxine s'altérant avec le temps bien plus rapidement que la toxine, il faut donc vivement l'employer si on ne veut pas s'exposer à injecter un produit toxique : en 1924, six cas de mort parmi les enfants vaccinés avec un tel mélange. Les auteurs ont d'ailleurs indiqué une préparation simplifiée, pouvant s'exécuter extemporanément.

L'efficacité de ce vaccin dont on fait 3 injections sous-cutanées de 1 cc. 1/2 à une semaine d'intervalle est médiocre, car l'immunisation est lente et incomplète à se produire. Le Schick est négatif seulement après 4 à 6 mois et dans la proportion de 80 à 85 p. 100 des cas.

CHAPITRE II

L'Anatoxine de Ramon

Comme on le voit, la question était serrée de très près, lorsqu'en 1923, Ramon fit connaître la découverte de l'anatoxine. Nous entrons maintenant dans la troisième période, la décisive celle-là, pour la diphtérie. Le but était atteint et c'est tout à l'honneur de l'Ecole Française qu'il le fut par un de ses membres.

C'est en étudiant l'action de la toxine sur l'antitoxine diphtérique dans le but de trouver un meilleur procédé de titrage des sérums que Ramon remarque le phénomène spécifique de la floculation dans les mélanges « toxine-antitoxine » exactement saturés.

Ajoutant une petite quantité de formol pour éviter les contaminations accidentelles pendant les manipulations il constata que si la floculation n'était point troublée le pouvoir toxique diminuait gra-

duellement surtout si la température de la pièce était un peu élevée. Il augmenta les quantités de formol jusqu'à 3 à 4 % et élevant la température jusqu'à 40 à 42 degrés ; il obtint un produit qui garde son pouvoir flocculant mais ne provoque plus, chez le cobaye, même à des doses assez élevées, aucun phénomène toxique local ou général.

Ces cobayes qui ont si bien supportés les premières doses, demeurent sains si on leur injecte plusieurs semaines après des doses plusieurs fois mortelles de toxine diphtérique. Le produit injecté la première fois les a immunisés vis-à-vis de l'intoxication diphtérique, fait d'autant plus remarquable que les cobayes sont très difficilement immunisables avec la toxine diphtérique simplement diluée, ou avec l'ancien mélange toxine-Gram et de façon inconstante avec les mélanges toxine-antitoxine.

Ce « dérivé » de la toxine capable d'immuniser les cobayes se montre non seulement inoffensif injecté à des chevaux neufs destinés à la production du sérum antidiphtérique mais on peut constater, dans leur sérum, une quantité considérable d'antitoxine diphtérique.

C'est à ce produit, à cette toxine modifiée par l'action combinée du chauffage et formolage, qui ne possède plus de pouvoir toxique pour les animaux d'expériences, mais qui a conservé son pouvoir flocculant et immunisant que Ramon a donné le nom *D'ANATOXINE*.

Elle présente plusieurs propriétés.

a) L'innocuité, d'abord, car injectée à des doses importantes à divers animaux : cobayes, lapins, pigeons, chevaux, etc., ils n'ont présenté aucun accident. Cela démontre péremptoirement qu'un certain degré de nocivité, qu'une « pointe de toxine » n'est nullement nécessaire pour immuniser. « L'élément inoffensif et antigène est seul nécessaire et suffisant. L'élément agressif et non antigène de la toxine est inutile et dangereux (Bruchon).

b) Une « valeur antigène intrinsèque » dont la mesure est fournie par la réaction de la floculation et qui traduit le pouvoir immunisant de l'anatoxine.

c) La résistance au chauffage. Une toxine diphtérique chauffée à 60-70° a perdu sa toxicité mais flocule irrégulièrement en présence d'antitoxine et ne peut donner, injectée à un organisme vivant, qu'un « fondement d'immunité » (Ehrlich). L'anatoxine, par contre, peut être chauffée à 70°; elle conserve sa valeur antigène intrinsèque comme nous le démontre la méthode de floculation. La thermostabilité est donc encore un caractère distinctif de l'anatoxine et qui permet sa tyndallisation.

d) La stabilité est une autre qualité très précieuse de l'anatoxine.

La transformation de la toxine en anatoxine est irréversible, à l'inverse des mélanges sous-neutralisés et c'est cette stabilité qui a permis son application à l'homme. Cette stabilité concerne et le pou-

voir antigène et l'innocuité de l'anatoxine. Conservée à la glacière ou à la température du laboratoire pendant plusieurs années, elle n'a pas récupéré la moindre toxicité, à l'encontre du vaccin de Park qu'il faut utiliser dans les 3 mois qui suivent sa préparation.

Toutes ces qualités : pouvoir immunisant, innocuité, stabilité, résistance à la chaleur font de l'anatoxine diphtérique un produit parfaitement défini, *un corps nouveau*.

L'anatoxine diphtérique se présente sous la forme d'un liquide absolument limpide d'une teinte bleu-verdâtre due au bleu de méthylène qu'on y ajoute au moment de la répartition, ce qui permet de le reconnaître.

L'Institut Pasteur de Paris le délivre en petites ampoules de 2 cm³ réunies par trois dans une boîte pour une vaccination individuelle. Pour les collectivités il existe des ampoules de 10 cm³.

Les premiers essais de l'immunisation active de l'homme furent entrepris sous la direction de L. Martin, à l'hôpital de l'Institut Pasteur de Paris par Darré, Loiseau et Lafaille ; à l'hôpital du Val-de-Grâce par Zœlker ; par Lereboullet et Joannon, à l'hôpital d'Antony ; Roubinovitch, Loiseau et Lafaille, à la Salpêtrière et par notre maître le Dr Lesné à l'hôpital Trousseau.

L'immunité chez les enfants vaccinés a été vérifiée soit par la recherche du pouvoir antitoxique (méthode de Böhmer), soit plus simplement par des réactions de Schick pratiquées en série.

CHAPITRE III

Statistique

Sous la direction de notre maître le D^r Lesné, nous avons relevé la statistique des vaccinations faites à l'hôpital Trousseau, depuis 1924 et vérifié leur efficacité en convoquant les enfants antérieurement vaccinés avec l'anatoxine.

Plus de mille enfants, d'âge différent (1 à 13 ans) ont subi des injections d'anatoxine et cela sans pratiquer la réaction de Schick au préalable. Nous insisterons sur le fait qu'aucun de ces enfants n'a depuis la date de sa vaccination été hospitalisé à Trousseau pour diphtérie, alors que d'autres enfants de leur entourage ont contracté la maladie. Inversement, parmi les nombreux malades de notre pavillon on ne relève aucun enfant vacciné.

Voici la technique qui fut employée :

Au début, une seule injection était pratiquée, de :

1/4 cm³ chez les enfants de moins de 6 ans.

1/2 cm³ chez les enfants plus grands.

Puis, très rapidement, on fit des injections :

Soit de $1/4$ et $1/2$ cm³.

Soit de $1/2$ et 1 cm³.

Nous notons ici que nombre d'enfants après leur 1^{re} injection ne sont plus revenus. Ainsi s'explique le grand nombre de sujets ayant subi une seule piqûre, et il est remarquable de constater que chez eux aussi — ainsi qu'il découle des statistiques que nous rapportons plus loin — l'immunité s'est trouvée, la plupart du temps, solidement acquise. Néanmoins, il est bien d'attirer l'attention des familles sur cette « fausse sécurité » obtenue par une vaccination incomplète.

Actuellement, ce n'est plus à deux, mais bien à trois injections que l'on fait appel et cela sans réaction de Schick préalable vu le dérangement qu'on occasionnerait aux parents qui amènent leur enfants pour la vaccination et le temps nécessaire pour faire deux injections intradermiques à de nombreux enfants. D'autre part, la vaccination des sujets déjà immunisés spontanément est absolument inoffensive.

La technique réglée une fois pour toutes est la suivante :

— A tout enfant hospitalisé dans nos salles pour une affection quelconque.

— A tout enfant entrant dans le pavillon de diphtérie.

— A tous les frères et sœurs de ces enfants que la famille consent à nous amener.

— D'une façon plus générale encore, à tout enfant qu'il nous est donné d'examiner.

Nous pratiquons (sous la peau de la fosse sous-épineuse, Lesné) :

1°) Une injection de $1/2$ cm³ d'anatoxine.

2°) Trois semaines après, 1 cm³ d'anatoxine.

3°) Quinze jours après la 2^e injection, soit cinq semaines environ après la 1^{re} injection, 1 $1/2$ cm³.

A cet effet, des cartons spéciaux ont été imprimés mentionnant le nom et le prénom de l'enfant.

Son âge et son adresse.

La date exacte des trois injections successives.

Ils sont signés du médecin, contrôlés par le directeur de l'hôpital. Conservés par les familles ces cartons pourraient constituer une véritable carte d'identité antidiphtérique.

Ils ne sont délivrés qu'après la dernière injection.

Il est capital de laisser un délai de 3 semaines entre les deux premières injections et de 15 jours entre les deux dernières.

Avec cette technique on obtient une immunité en 5-6 semaines chez 98 à 100 p. 100 des sujets. D'après Ramon pour consolider l'immunité, il y aurait intérêt à injecter ensuite, chaque année, 1 cc. d'anatoxine.

Existe-t-il des contre-indications à la vaccination ?

a) Chez l'adulte, ainsi qu'en témoignent certaines observations, les injections d'anatoxine sont le plus

souvent suivies de réactions locales et surtout générales importantes, mais jamais dangereuses. Nous connaissons le cas d'un sujet de 23 ans qui présenta un accès thermique à 40° le lendemain de l'injection et resta subfébrile et asthénique pendant 4 jours. On est en droit dans ces conditions de discuter l'opportunité d'une telle vaccination.

De l'avis de la plupart des auteurs, elle est, dans son ensemble, à rejeter ; elle sera avantageusement remplacée par la vaccination par voie nasale, dont la technique a été précisée par Ramon et Zoeller ; Lesné, Marquezy, Lemaire et Monmignaut : une instillation de 5 gouttes dans chaque narine pour les enfants au-dessous de 10 ans ; 10 gouttes au-dessus, est pratiquée chaque jour pendant une semaine ; trois séries d'instillations avec un intervalle de 8 jours entre chaque semaine. Certains points de technique sont à préciser : il ne faut pas vacciner par cette voie les enfants atteints de coryza ou d'adénoïdite ; la vaccination produirait chez eux un gonflement de la muqueuse. Il faut surveiller les enfants pendant quelques minutes après l'instillation pour la répéter s'ils se mouchent ou s'ils éternuent.

C'est une méthode exceptionnelle et qui ne donne pas de réactions ; elle est recommandable chez les adultes et les grands enfants. Non seulement l'immunité par voie nasale et voie sous-cutanée sont de même nature et acquises dans le même temps, 6 semaines, mais elles sont interchangeables, en ce sens qu'un sujet entrepris tout d'abord par voie nasale

peut compléter son immunité par la voie sous-cutanée.

b) Chez l'enfant au-dessous de 10 ans, on n'observe pratiquement jamais de réactions. Tout se borne en général à une légère rougeur au point d'injection, peu durable, disparaissant complètement en 24-48 heures. Parfois, cette rougeur est indurée, sensible au palper et plus persistante. Elle n'entraîne jamais d'ennui sérieux et est pratiquement négligeable. Mais les réactions vaccinales sont à craindre après 10-14 ans. On a donc tout intérêt à pratiquer la vaccination chez les enfants des écoles maternelles et des écoles primaires, car les inconvénients sont minimes. Les statistiques, d'ailleurs, établissent que 78 % des enfants des écoles sont réceptifs. Nous vaccinons les enfants de 1 à 10 ans.

Tous les malades peuvent et doivent bénéficier de la vaccination ; elle n'a jamais réveillé d'anciennes lésions, aggravé en quoi que ce soit l'état présent des malades ou empêché la guérison des sujets vaccinés. Seuls en sont exceptés les sujets atteints de grandes pyrexies, de cachexie avancée, de bacilliose évolutive ; les cardiaques mal compensés, les rénaux, certains débiles. En sont exclus, temporairement, les convalescents d'affections aiguës récentes. Par ailleurs, nous rappelons ici qu'en injectant à nos petits diphtériques de l'anatoxine, nous ne prétendons en rien agir sur leur diphtérie présente. L'anatoxine ne modifie pas l'évolution de la diphté-

rie, elle n'accélère pas la chute des fausses membranes.

Il est, d'autre part, établi que l'état d'immunité passive est contraire à l'établissement de l'immunité passive. L'effet du sérum reste le même, mais la vaccination est bien moins efficace. Mais si l'on désire faire vaccin et sérum, il faut non les injecter simultanément, mais commencer par injecter l'anatoxine et une heure après, le sérum. La vaccination peut après être continuée suivant la règle.

L'anatoxine ne fait pas disparaître, non plus, les bacilles de la gorge, ni chez les angineux, ni chez les porteurs de germes. Elle est destinée à préserver l'enfant d'une deuxième diphtérie éventuelle. En effet, l'immunité conférée par une atteinte diphtérique ne dépasse pas 3 à 4 semaines en général, ainsi qu'en témoigne la réaction de Schick. Et le Dr Lesné insiste à juste titre sur le caractère transitoire de cette immunité, même lorsque le sérum a été injecté à hautes doses. La diphtérie apparaît au contraire comme une maladie volontiers récidivante, frappant avec prédilection certains sujets et certaines familles. Ce sont des sujets hyperréceptifs que 2 et 3 atteintes successives ne protégeront même pas vis-à-vis d'atteintes ultérieures.

De même, les frères et sœurs de nos petits malades ne doivent pas — du fait de leur vaccination pratiquée au moment où la diphtérie fait son apparition dans la famille — être considérés comme à l'abri d'une atteinte immédiate. C'est là l'erreur de

certain médecins de croire pouvoir obtenir par une injection d'anatoxine une immunité immédiate. Dans ces cas, c'est toujours au sérum préventif qu'il faut faire appel. Ici encore, l'anatoxine est une « assurance sur l'avenir ». Retenons que l'immunité conférée par l'anatoxine met environ 6 semaines à s'établir. Elle est nulle ou faible avant ce délai ; peut-être même existerait-il dans le sérum, pendant l'injection un certain degré de l'hyperréceptivité à l'infection diphtérique (Zoeller).

Voici les résultats des statistiques obtenues en novembre 1928 ; elles portent sur ceux des enfants vaccinés qui ont bien voulu répondre à notre convocation. L'immunité acquise a été vérifiée par la seule réaction de Schick, que nous avons pratiquée chez tous les enfants.

La réaction de Schick (1912), on le sait, est une méthode biologique qui permet d'apprécier directement chez l'homme la teneur du sérum en anatoxine. Elle consiste à pratiquer deux injections intra-dermiques simultanées de 0 cc. 1 d'une dilution de toxine diphtérique dans de l'eau physiologique stérile, représentant un 50^e de la dose mortelle pour un cobaye de 250 gr. La dilution non chauffée est injectée à la face antérieure de l'avant-bras droit ; la solution tyndallisée au bain-marie à 80° est injectée au bras gauche et servira de témoin pour distinguer les fausses réactions, indice d'une hypersensibilité du sujet au protéines du bacille diphtérique. La lecture des résultats se fait en général 48 heures après. Trois cas se présentent :

a) aucune réaction à droite et à gauche : négative. Le sujet possède dans son sérum un taux d'antitoxine au moins égal à 1/30 d'unité antitoxique par centicube, quantité suffisante pour le mettre en pratique à l'abri de la diphtérie ;

b) Réaction à droite, rien à gauche : positive ;

c) Réaction bilatérale : fausse réaction. Il faut attendre le 3^e ou 4^e jour. Si on constate alors une réaction à droite, elle est positive. Nulle ou à peine marquée de deux côtés, elle est négative.

Un Schick positif indique que l'immunité est insuffisante ou même nulle.

I. Année	N. d'enfants	N. d'inj. reçues	N. de Schick +
1924	1	2 (1/2 et 1)	0
1925	7	1 inj. de 1/4	1
	4	1 inj. de 1/2	0
	4	2 inj. de 1/4 et 1/2	1
	5	2 inj. de 1/2 et 1 cc.	0
1926	4	1 inj. de 1/4	0
	24	1 inj. de 1/2	1
	2	2 inj. de 1/4 et 1/2 cc.	0
	1	2 inj. de 1/4 et 1	1
	15	2 inj. de 1/2 et 1	2
	3	3 inj. de 1/2, 1 et 1 1/2 cc.	1
1927	1	1 inj. 1/2	0
	2	2 inj. 1/2 et 1	0
1928	4	3 inj. de 1/2, 1, 1 1/2 cc.	0
	77		7

II. 1925 2 Schick + sur 20 vaccinés = 10 %
 1926 5 Schick + sur 49 vaccinés = 10 %

III. 1 inj. { 1925 11 enf.
 1926 28 enf. = 40 enf. avec 2 Schick +
 1927 1 enf.

2 inj. { 1924 1 enf.
 1925 9 enf. = 30 enf. 4 Schick +
 1926 18 enf.
 1927 2 enf.

3 inj. { 1926 3 enf. = 7 enf. 1 Schick +
 1928 4 enf.

IV. Enfants de moins de 5 ans (1)	: 7 enfants	1 Schick +
Enfants de 5 à 10 ans	: 47 enfants	4 Schick +
Enfants de 10 à 15 ans	: 19 enfants	2 Schick +
Enfants de plus de 15 ans	: 4 enfants	0 Schick +

Valeur de la réaction de Schick.

Elle est indiscutable. Les auteurs qui s'en sont occupés sont d'accord pour conclure que : les sujets (sauf les nourrissons) à Schick négatif le gardent toujours et ne seront pas touchés par la diphtérie ; ceux à Schick positif y sont exposés tant que subsiste leur réaction. On sait que, normalement, l'enfant, en vieillissant, tend à devenir immun vis-à-vis de la diphtérie. Qu'il s'agisse ou non d'une immunisation occulte (Lereboullet et Joannon), il n'en demeure pas moins qu'à partir de 13-25 ans, la réaction de Schick est le plus souvent négative. Voici d'ailleurs la proportion de Schick positif selon l'âge d'après Zingher. Chez le nouveau-né, comme nous l'avons noté plus haut, la réaction est presque toujours négative ; d'ailleurs, certains auteurs ne lui accordent aucune valeur à cet âge. Avant 3 mois les réactions positives donnent un pourcentage de 12 à 15 % ; de 3 à 6 mois, 30 % (Park). Mais de 6 mois à 10 mois de 81 % pour monter rapidement et attendre le maximum à un an : 91 à 93 % (Zingher). Encore très élevée entre 2 et 3 ans, 80 à 70 %, elle descend à 5 ans, à 60 %. De 5 à 15 ans le Schick positif dé-

(1) Age actuel (Nov. 1928), c'est-à-dire au moment où la réaction de Schick a été pratiquée.

croît jusqu'à 18 % et de 20 à 40 ans à moins de 10 %. Marx trouve des résultats pareils en dosant l'antitoxine. De même Langeron, qui a vérifié ces chiffres.

— Aussi parmi nos résultats négatifs, un nombre sont-ils peut-être dus à des causes autres que la vaccination. Immunisation spontanée occulte à la suite de diphtéries très bénignes, non décelables cliniquement, la « réactivité spécifique acquise » (Zœller) du fait de la première injection d'anatoxine, prête à entrer en jeu sous l'influence de la moindre excitation.

Peu importe, au point de vue pratique, les deux facteurs d'immunité (vaccination et âge de l'enfant) s'étant combinés pour empêcher la récurrence de la maladie.

Mais en vaccinant tous les enfants sans exception, on établira en quelque sorte un « pont » entre la période de réceptivité et la période d'immunité qui est de règle chez l'adulte.

★★

Discussion des cas à Schick positif.

Comme on le voit, sur les 77 cas d'enfants vaccinés une fois, deux et trois fois, nous trouvons seulement sept cas à Schick positif, c'est-à-dire un pourcentage de 10 %. Sur 40 enfants mono-vaccinés (par un 1/4 ou 1/2 cc. d'anatoxine) nous trouvons deux Schick positifs. Il s'ensuit que 95 p. 100 des vacci-

nés sont restés immunisés et cela depuis 4, 3 et 2 ans. Un enfant qui avait été vacciné en décembre 1924 avec $1/2$ et 1 cc. d'anatoxine l'est resté également jusqu'à présent, c'est-à-dire 50 mois. Ce pourcentage, évidemment supérieur à ceux donnés par un grand nombre d'auteurs (40 à 50 %) de Schick négatifs après une injection) peut s'expliquer par la rencontre d'une série particulièrement favorable. Mais sur les 30 enfants bi-vaccinés (par $1/4$ et $1/2$ cc. ou $1/2$ et 1 cc. d'anatoxine) nous relevons un pourcentage de 88 %, ce qui est en concordance avec les chiffres donnés par les autres statistiques d'enfants vaccinés par deux injections : 85 % à 88 % d'immunisés. Certains auteurs se contentent d'ailleurs de ne pratiquer que deux piqûres (de $1/2$ et 1 cc.) en estimant que la presque totalité des enfants restent immunisés. C'est une erreur et nous pensons que cette pratique n'offre pas toute garantie pour obtenir une immunité certaine, totale et durable chez tous les enfants. Nos chiffres ne font qu'appuyer la nécessité qu'il y a à employer la technique actuelle de la vaccination antidiphtérique à trois injections espacées d'au moins 15 jours.

Un de nos petits sujets vacciné en 1926, avec $1/2$ cm.³ d'anatoxine a fait, 3 jours après, une diphtérie légère, guérie rapidement. Examiné en 1928 son Schick est trouvé négatif. Ce cas rentre dans ceux qui ont été observés. L'installation de l'immunité vaccinale nécessite, un certain délai ; 5-6 se-

maines sont nécessaires pour compter sur une immunité certaine. Un sujet en cours de vaccination peut donc contracter une diphtérie. Mais des observations multiples, il s'agit de cas bénins, non toxiques, des angines en « feu de paille » (Zoeller) vite jugulées par des petites doses de sérum. De même, pour les angines qui peuvent apparaître après les trois injections réglementaires. Ces cas évoluent spontanément vers la guérison, quelquefois sans avoir recours à la sérothérapie. Mais il n'est toutefois pas encore démontré que les choses se passent toujours ainsi. Des observations multiples sont nécessaires avant de pouvoir conclure qu'une angine chez un vacciné, n'est pas dangereuse et qu'on ne risque rien à la laisser évoluer spontanément et sans sérothérapie. Dans l'affirmative, en présence d'une angine apparue chez un vacciné on n'injecterait plus de sérum, mais bien de l'anatoxine pour stimuler la réactivité acquise. Rien n'autorise encore à agir ainsi et une angine diphtérique à fausses membranes chez un vacciné impose la sérothérapie.

Les quelques cas de Schick positifs de notre statistique (7 cas). Comment faut-il les envisager ? La question est réglée pour ceux qui avaient reçu des doses insuffisantes. En complétant la vaccination leur Schick s'est sûrement négativé.

Quant à l'autre enfant ayant reçu les trois injections en 1926 et dont la réaction de Schick est restée positive, il s'agit vraisemblablement d'un

Hyperréceptif. Certains enfants, semble-t-il, sont plus difficiles à immuniser et leur immunité paraît de moindre durée.

Il en va donc de la vaccination antidiphthérique comme des autres vaccinations : Vaccination antityphique en particulier. L'on sait qu'une fièvre typhoïde peut apparaître chez certains vaccinés insuffisamment immunisés. Nous n'en voulons pour preuve que l'épidémie de fièvre paratyphoïde atténuée ayant sévi l'an dernier à la Salpêtrière, chez les élèves de l'école des infirmières, ayant reçu une dose insuffisante (injection unique de T A B) de vaccin anti-typhique (Crouzon et de Sèze). Il existait cependant un certain degré d'immunité car tous les cas furent bénins et d'évolution écourtée.

★★

Pour renforcer l'immunité antidiphthérique deux procédés peuvent être employés :

1) Celui des « injections de rappel ».

Selon Martin, Loiseau et Lafaille, le pouvoir antitoxique après la vaccination « paraît se fixer à un taux immuable que seule peut influencer, dans le sens de l'augmentation, une nouvelle injection d'anatoxine, ce qui permet d'affirmer qu'en cas de nécessité, une nouvelle injection d'anatoxine chez d'anciens vaccinés, doit pouvoir renforcer une immunité qui tend à s'affaiblir. »

2) Celui des vaccinations associées.

Les travaux de Zoeller-Ramon, Nattan-Larrier et Grasset ont montré, en effet, d'abord chez l'animal puis chez l'homme, qu'on pouvait obtenir un renforcement de l'immunité en injectant, en même temps que l'anatoxine antidiphthérique, une autre, l'anatoxine antitétanique, par exemple. La vaccination associée est particulièrement indiquée pour le personnel infirmier, étudiants, etc., dans les milieux militaires et en général chez tous les individus pour qui la vaccination est obligatoire.

Dans les essais de Ramon-Zoeller, Loiseau-Lafaille, le pourcentage de Schick négatif a été de 100 p. 100, même chez les adultes. Des essais de même genre sont actuellement en cours dans le service du D^r Lesné.

*
* *

AUTRES STATISTIQUES

Il est impossible, actuellement, de fixer la durée de l'immunité conférée par les 3 injections classiques d'anatoxine. Mais tout porte à croire que c'est une immunité stable et peut-être définitive. Les chiffres que nous apportons lui sont nettement favorables et sont confirmés par tout un ensemble d'autres travaux, dont la plupart, cependant, ne portent pas sur un laps de temps suffisant.

Dans le service du D^r Roubinovitch, une première statistique en 1926 montre que sur 27 enfants à

Schick positif avant la vaccination, l'immunité obtenue par une seule injection de 0 cc. 5 d'anatoxine persistait chez 17 sujets après 19 et 25 mois. Chez 17 enfants, l'immunité obtenue par 2 injections d'anatoxine (0 cc. 5 et 1 cc.) persistait chez tous les sujets examinés après 12, 19, 23 et 24 mois.

Sur 92 enfants vaccinés en 1926 à l'école départementale de Vitry, on constate après deux ans une réaction de Schick négative (Martin, Loiseau, Lafaille).

Le Dr Camus de la Fondation Vallée, sur 4 enfants vaccinés avec 0 cc. 5 d'anatoxine en 1924, trouve en mars 1928, 3 enfants à réaction de Schick négative, l'immunité persiste donc depuis 48 mois.

Sept autres enfants, vaccinés en 1924 par 2 injections d'anatoxine, présentent 4 ans après (mars 1928) toujours un Schick négatif.

En juin 1928, dans le service du Dr Abély, à l'asile de Moiselles, on a pratiqué un Schick de contrôle sur 11 enfants vaccinés à Bicêtre, en février 1924. La réaction est restée négative après 52 mois, chez 4 enfants ayant reçu 1/2 cc. d'anatoxine; chez 6 enfants, après 2 injections d'anatoxine et chez un seul enfant après trois injections.

Marius Mozer, G. Mozer et Cofino apportent, en octobre 1928, une statistique de trois années de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'hôpital maritime de Berek (Société Médicale des Hôpitaux, 19 octobre 1928).

Ils ont pu vacciner un nombre de 2.196 enfants (étaient exceptés les enfants au-dessus de 13 ans et les grands fistuleux) répartis sur 1925, 1926, 1927 et les premiers mois de 1928, et sans faire précéder la vaccination par une épreuve de Schick. Ils ont pu retrouver, tant à l'hôpital de Berck que dans d'autres hôpitaux, 910 sujets qui se répartissent en :

250 vaccinés en 1925 — 9 réactions de Schick + soit 13.6 %.

162 vaccinés en 1926 — 7 réactions de Schick + soit 4.3 %.

498 vaccinés en 1927 — 25 réactions de Schick + soit 5 %.

Donc, presque tous les enfants ont été immunisés.

Aux 41 sujets à Schick +, une quatrième injection de 1 $\frac{1}{2}$ cc. d'anatoxine a été faite et deux mois après le Schick n'est resté positif que chez 4 enfants, probablement des hyperréceptifs.

Aux 41 sujets à Schick +, une quatrième injection de 1 cc. 1/2 d'anatoxine a été faite et deux mois après le Schick n'est resté positif que chez 4 enfants, probablement des hyperréceptifs.

En résumé, la vaccination par l'anatoxine chez tous les entrants à l'hôpital maritime de Berck a réduit considérablement la morbidité par diphtérie. En 1928, après trois ans de vaccination, les cas observés chez les enfants en traitement se sont réduits à 2 cas bénins, dont un guéri sans sérothérapie.

L'épreuve de Schick qui donnait à l'arrivée 36 % de réactions positives est descendue après 3 injections d'anatoxine à 4,5 % et après une quatrième injection à 0,45 %. Pas de réactions et pas d'incidents.

Conclusions

1°) La diphtérie, dont le pronostic a déjà été transformé par la sérothérapie, n'est appelée à disparaître que par la généralisation de la méthode de vaccination préventive.

2°) Après nombre de tentatives plus ou moins heureuses, l'anatoxine de Ramon réalise le type du vaccin parfait « idéal » (Zingher). L'innocuité, la rapidité, l'intensité et la durée de ses effets lui garantissent une supériorité définitive sur tous les autres modes de vaccination antérieurement connus.

3°) C'est l'anatoxine qui, systématiquement injectée à plus de mille enfants, à l'hôpital Trousseau a permis d'observer un pourcentage d'immunisés, vérifié par la réaction de Schick, de 95 %.

4°) Il est difficile d'apprécier, d'ores et déjà, la durée de l'immunité ainsi conférée. Elle paraît cependant très notable, puisque nombre d'enfants à Schick actuellement négatif ont été vaccinés il y a 2, 3, 4 ans et plus.

5°) Mais si une dose unique de 1/4 de cc. ou de 1/2 centicube d'anatoxine a été suffisante pour cer-

tains, de 1/2 et 1 cc. pour d'autres, ce n'est que par la vaccination systématique au moyen des trois doses d'anatoxine réglementaires, suivant une technique bien déterminée, qu'on pourra obtenir en 6 semaines le plus grand nombre d'immunisés. Pour consolider l'immunité, il y a avantage à répéter chaque année une injection de 1 cc. d'anatoxine.

6°). Il ne faut pas oublier que l'anatoxine ne guérit pas la diphtérie et ne remplace pas la sérothérapie. On doit vacciner les diphtériques non contre la maladie en cours, mais pour prémunir l'enfant contre de nouvelles atteintes possibles. L'injection de l'anatoxine précédera toujours l'injection antitoxique de sérum.

7°). Notre statistique ne comprend pas d'adultes, chez lesquels la vaccination ne paraît ni nécessaire, ni exempte d'accidents.

8°) On peut dire que c'est actuellement un devoir pour tout médecin de vacciner systématiquement tous les enfants, entre 1 et 10 ans, qu'il est amené à examiner ou à soigner.

9°) Il est à souhaiter que cette vaccination devienne obligatoire. C'est là le seul moyen de faire disparaître la diphtérie.

Vu, le Doyen :

ROGER.

Vu, le Président :

LEREBOULLET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Médecine,

CHARLETY.

Bibliographie

- ARTIN. — Etude et traitement des porteurs de germes diphtériques. — Thèse Paris, 1928.
- BLOCH. — Etat actuel de la vaccination antidiphtérique. — Thèse Strasbourg, 1925.
- BOYER. — Epidémiologie et prophylaxie de la diphtérie. — *Marseille Médical*, 1926.
- BRUCHON. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. — Thèse Paris, 1927.
- BLECHMAN. — Diphtérie. — *Journ. de Méd. de Paris*, 26 mai 1927.
- COMBY. — La vaccination antidiphtérique. — *Archives de médecine des enfants*, février 1925.
- Immunisation spontanée contre la diphtérie. — *Arch. de méd. inf.*, avril 1925.
- COSTA. — Sur l'emploi de la formaldéhyde pour la préparation des vaccins inanimés. — *Ac. de Méd.*, 20 juillet 1920.
- Les vaccins bactériens formolés. — *Presse Médicale*, 15 novembre 1922.
- Vaccin formolé, anatoxines, anacultures. — *Marseille Médical*, 15 mai 1926.
- CASTAIGNE-CHRONIQUE. — *Jour. Méd. Français*, octobre 1926.
- DARRÉ, LOISEAU, LAFAILLE. — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 16 mai 1924.

- Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine. — *B. S. M. d. Hôpitaux*, 18 juillet 1924.
- E'HOUE. — Vaccination par l'anatoxine. — Thèse Paris, 1925.
- Fonteyne. — Vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. — *Le Scalpel*, 8 janvier 1925.
- FLANDIN. — Deux expériences en grand de vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 30 avril 1926.
- FINAT. — Vaccination antidiphtérique en milieu hospitalier. — *Th. Paris*, 1926.
- FITZ GÉRALD. — L'anatoxine diph. dans la prévention de la diphtérie au Canada. — *Annales de l'Inst. Pasteur*, sept. 1928.
- HARVIER-REQUIN. — Essai d'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine en milieu scolaire. — *Paris-Médical*, 3 mai 1926.
- HUBER. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. — *Jour. de Méd. et de Chirurgie pratiques*, mars 1928.
- ICHOCK. — Vers la prophylaxie sociale de la diphtérie. — *Progrès Médical*, 15 mai 1926.
- LESNÉ. — A propos de la séroprévention et de la sérothérapie antidiphtérique par l'anatoxine purifiée de l'Institut Pasteur. — *B. S. Méd. Hôp.*, 30 avril 1926.
- LESNÉ-PAPILLON. — Valeur thérapeut. du sérum antid. purifié de Ramon. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 février 1927.
- LESNÉ et MARQUEZY. — Le sérum antidiph. purifié. — *Jour. Méd. Fr.*, oct. 1926.
- LESNÉ. — Des avantages du sérum antid. privé d'une partie de ses albumines. — *Soc. Méd. Hôp.*, 16 mars 1926.
- Vaccination antidiphtérique par voie nasale. — *La Clinique*, avril 1928.
- LANGERON. — La diphtérino-réaction. — *Th. Paris*, 1922.

- LEVIEZ. — Vaccination antidiph. par l'anatoxine. — Th. Paris, 1926.
- LEREBOULLET-JOANNON. — Immunisation antidiphthérique chez l'enfant par l'anatoxine diph. — Soc. Méd. Hôp., 18 juillet 1924.
- LEREBOULLET. — L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie. — *Revue de path. comparée*, janvier 1925.
- Traitement de la diph. de Bretonneau à nos jours. — *Progrès Médical*, 7 février 1925.
- LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et GOURNAY. — Les résultats de la vaccination antidiph. à l'anatoxine. — Soc. M. H., 30 avril 1926.
- LEREBOULLET. — Les idées nouvelles sur le traitement et prophyl. de la diph. — *Paris-Médical*, 10 oct. 1925.
- LEREBOULLET-JOANNON. — Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diph. — Soc. Méd. Hôp., 22 mai 1925.
- LEREBOULLET. — L'anatoxine dans la prophyl. de la diph. — *J. méd. de Paris*, 17 oct. 1925.
- Immunité spontanée contre la diphtérie. — *Science Moderne*, oct. 1925.
- La vaccination antidiphthérique. — *Science Moderne*, déc. 1925.
- LEREBOULLET-JOANNON. — Immunisation spontanée occulte. — *J. Méd. Fr.*, oct. 1926.
- LEREBOULLET. — Vaccination antidiph. — *Vie Médicale*, 10 mars 1928.
- P. LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — Manuel de la diphtérie, Baillière 1928.
- LECONTE. — La prophylaxie actuelle de la diphtérie. — Th. Paris, 1928.
- LAFAILLE. — La vaccination antidiph. par l'anatoxine. — Thèse Paris, 1928.

- MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE. — Essai d'immunisation des collectivistes avec l'anatoxine diph. — Soc. Méd. Hôp., 12 juin 1925.
- MONMIGNAUT. — Immunisation par voie nasale. — Th. Paris, 1926.
- MARIE (P. L.). — La vaccination antidiphtérique. — *Presse Méd.*, 28 fév. 1925.
- MIRAULT. — Prophyl. de la diph. en milieu contaminé. — Th. Paris, 1926.
- MUFFANG. — La vaccination antidiphtérique. — Thèse Paris, 1926.
- MOZER. — Trois années de pratique de vaccin. par l'anat. — *Bul. et Mém. Société M. Hôp.*, 25 octobre 1928.
- MORHARDT. — Epidémiologie de la diphtérie. — *Vie Médicale*, 25 sept. 1928.
- MARTIN-LOISEAU-LAFAILLE. — L'immunisation antidiph. par l'anat. — *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1928.
- NÉLIS. — Recherches sur le vaccin antidiphtérique. — Société Belge de Biologie, 28 mars 1925.
- PÉRIVIER. — Immunisation spontanée occulte contre la diph. — Thèse de Paris, 1925.
- RAMON. — Sur la toxine et l'anatoxine. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1924.
- Sur l'anatoxine diph. — *Ann. de l'Inst. Past.*, janvier 1925 et janvier 1926.
- Sur l'anatoxine diph. — Société de Biologie, 23 mai 1925.
- L'anat. diph. et les anat. en général. — *Jour. Méd. fr.*, oct. 1926.
- Le sérum antidiph. et antitétanique purifié. — *J. Méd. Fr.*, oct. 1926.
- L'anatoxine diphtérique. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, sept. 1928.

- RIEUX et ZOELLER. — Réaction de Schick en milieu militaire.
— Soc. Méd. Hôp., 21 mai 1920.
- RUELLE. — L'immunité dans la diph. — *Rev. fr. de pédiatrie*, 1926.
- RIBADEAU-DUMAS-LACOMME. — Une épidémie diph. à la maternité. — S. M. H., 25 juil. 1924.
- ROUBINOVITCH-LOISEAU-LAFAILLE. — Immunisation antidiph. chez l'enf. — S. M. H., 23 mai 1924.
— Durée de l'immunité active. — Société Médicale des Hôp., 7 mai 1926.
- SCHREIBER. — *La Clinique*, 1928, avril.
- VAN BOECKEL. — Rapport sur la vaccination. — *Annales de l'Inst. Past.*, sept. 1928.
- ZOELLER. — La vaccin. par l'anat. diph. chez l'adulte. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 9 mai 1924.
— Conditions de vaccin. antidiph. dans l'armée. — Soc. de Méd. Militaire, 1924.
— De l'allergie diph. — Soc. Mé. des Hôp., 25 juillet 1924.
— Anatoxi-réaction. — Soc. Méd. Hôp., 4 juillet 1924.
— Résultats éloignés de la vaccin. par l'anatoxine. — Soc. Méd. Hôp., 15 mai 1925.
— Rôle du terrain dans l'infection diph. — Soc. M. Hôp., 5 juin 1925.
— La vaccin. antidiph. par l'anatoxine. — Soc. Méd. des Hôp., 9 mars 1926 et 7 mai 1926.
— Les anatoxines. — *Gazette des Hôpitaux*, 19 juin 1926.
— Premiers résultats de la vaccin. chez l'adulte. — Soc. de Méd. Militaire fr., 15 mai 1924.
— Vaccination antidiph. par l'anatoxine. — *Presse Méd.*, 19 mai et 26 mai 1926.
— Rhino-vaccination. — *Bul. Ac. Méd.*, 29 juin 1927.
-

